

# NATALIZUMABTERÁPIA, 2013

KARÁCSONY Mária<sup>1</sup>, BENCSIK Krisztina<sup>1</sup>, VÉCSEI László<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Neurológiai Klinika, Szeged

<sup>2</sup>MTA-SZTE, Idegtudományi Kutatócsoport, Szeged

Kapcsolódó



cikk online

A sclerosis multiplex (SM) fiatal felnőttek körében a leggyakrabban előforduló, a központi idegrendszeret érintő krónikus betegség. Oki terápia nem ismert, jelenleg hat gyógyszer áll rendelkezésünkre a betegség aktivitásának csökkentésére. Az első vonalbeli gyógyszerek a betegek közel 2/3-ában jelentősen lecsökkentik az SM aktivitását, míg a maradék 1/3-ának áttörő betegsége van. Ezekben az esetekben a betegség a terápia mellett is progrediál – ekkor alkalmazzuk a másodvonalbeli terápiákat.

A második vonalban alkalmazott natalizumab hatáserevése megközelítően duplája az első vonalban alkalmazott szereknek, mellékhatásprofilja azonban kedvezőtlenebb. A szer súlyos mellékhatásaként progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) alakulhat ki, melyet egy opportunista polyomavírus, a John Cunningham-vírus (JCV) okoz. A PML kialakulásának három nagy kockázati tényezője van: a beteg JCV-státusa, a natalizumabkezelés hossza és a terápiát megelőző immunszuppresszív kezelés. Ha a beteg JCV-negatív, a natalizumabterápia hossza és az esetleges megelőző immunszuppresszív kezelés nem befolyásolják a PML kockázatát, a betegség kialakulásának esélye 1:14 286. Amennyiben a betegek natalizumabterápia előtt nem kaptak immunszuppresszív kezelést és JCV-státusuk pozitív, a betegség kockázata két év után 1:192.

Ezeket az adatokat figyelembe véve két év után, szoros követés mellett úgy dönthetünk, hogy leállítjuk a natalizumabterápiát. A natalizumab felezési ideje három hónap, ez alatt az idő alatt nem adhatunk másik immunmoduláns gyógyszert. A betegség a természetes lefolyására jellemző relapszusráta alapján progrediál a továbbiakban, és mivel natalizumabterápiában részesülő betegeknek a kezelés megkezdése előtt magas aktivitású betegsége volt, a rebound effektus relapszushoz vezethet. A natalizumabterápia leállítása után jelenleg egy másik második vonalbeli szerre válthatunk, a fingolimodra, mely alkalmazása

## NATALIZUMAB THERAPY, 2013

Karácsony M, MD; Bencsik K, MD; Vécsei L, MD, DSc  
Ideggyógy Sz 2014;67(7-8):220-228.

Multiple sclerosis (MS) is the most common chronic disease of the central nervous system in young adults. No curative therapy is known. Currently, six drugs are available that can reduce the activity of MS. The first-line drugs can completely reduce the activity of the disease in nearly two-thirds of the patients. In the remainder, who suffer from breakthrough disease, the condition of the patient worsens, and second-line therapies must be used.

The second-line drug natalizumab exhibits almost double efficacy of the first-line drugs, but also have less favourable adverse effects. As a severe side-effect for instance, natalizumab carries the risk of the development of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), caused by a polyoma virus, the JC virus. There are three major risk factors for PML: an anti-JCV antibody status, a long duration of natalizumab treatment and prior immunosuppressant therapy. The lowest-risk group (1:14 286) comprises of patients who are anti-JCV antibody-negative, in whom the prior immunosuppressant use and duration of natalizumab therapy do not influence the risk of PML. With no prior immunosuppressant treatment, the incidence of PML increases to 1 in 192 patients after 2 years among those who are anti-JCV antibody-positive.

These data may lead the physician to decide to discontinue natalizumab treatment. The half-life of natalizumab is three months; during this time other therapies can not be administered and the patients encounter the rebound effect: as the patients receiving natalizumab therapy displayed a high disease activity before treatment, the rebound effect can lead to relapses. After the termination of natalizumab second-line disease-modifying therapy with fingolimod may be introduced; no PML cases occur in response to fingolimod treatment.

In the large majority of patients taking natalizumab who do not develop PML, this drug is highly effective and can prevent the progression of MS.

Levelező szerző (correspondent): Prof. dr. VÉCSEI László, Szegedi Tudományegyetem, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Általános Orvostudományi Kar; 6725 Szeged, Semmelweis u. 6. Telefon: (06-62) 545-348, (06-62) 545-351, fax: (06-62) 545-597.  
E-mail: vecsei.laszlo@med.u-szeged.hu

Érkezett: 2013. május 12. Elfogadva: 2013. július 2.

[www.elitmed.hu](http://www.elitmed.hu)

mellett az eddigi ismereteink szerint PML nem alakul ki. A natalizumabterápia két év utáni folytatása magában hordozza a PML veszélyét a betegek 0,5%-ában, ugyanakkor a többi betegnél PML nem alakul ki, és egy hatékony, a betegség aktivitását felfüggesztő terápiát kapnak. A terápia nyújtotta előny és a PML-kockázat mérlegelése minden beteg esetén egyénre szabottan kell, hogy megtörténjen, figyelembe véve a betegség aktivitását, a progresszió- és MRI-aktivitás mértékét a kezelés előtt.

**Kulcsszavak:** sclerosis multiplex, relapszus-remisszió, natalizumab, progresszív multifokális leukoencephalopathia, interferon- $\beta$ , glatiramer-acetát

The benefit of therapy and the risk of PML must be considered on an individual basis, with regard to the disease activity, the progression and the MRI activity, before natalizumab therapy is implemented.

**Keywords:** multiple sclerosis, relapsing-remitting, natalizumab, progressive multifocal leukoencephalopathy, interferon beta, glatiramer acetate

A sclerosis multiplex (SM) az europid rasszban, fiatal felnőttek körében a leggyakrabban előforduló, a központi idegrendszert érintő krónikus betegség. 2001-ben az SM prevalenciája Csongrád megyében 62/100 000 volt, az SM-populáció 54%-át relapszus-remisszió (RR) kórformájú betegek adták<sup>1</sup>. A betegek 90%-ában az SM lefolyását relapszusok és remissziók jellemzik az első 10-15 évben, majd a továbbiakban a kórképet már szekunder progresszív formának nevezzük. Ekkor relapszusok már nem jelentkeznek, csak lassú, folyamatos progresszió észlelhető.

## Relapszusszám és a betegség lefolyása

Összefüggés állapítható meg a betegség első szakaszát jellemző relapszusok száma és a későbbi progresszió között. Azok esetében, akiknél a betegség első két évében egy relapszus jelentkezett, az EDSS 4–5 pontot 15 év kórlefordulás alatt érik el, és várhatóan 25 év után sem haladja meg az 5–6 pontos értéket. Ezek a betegek általában járóképesek maradnak. Ha az első két évben 4–6 relapszus is jelentkezett (ami a betegség nagyobb aktivitását jelzi), akár 5–10 év kórtörténet után már a súlyos mozgáskorlátozottság jelei észlelhetők (EDSS 5–6

pont), a betegek 70%-a nem éri meg a 25 év kórtörténetet<sup>2</sup>.

A betegség természetes lefolyását vizsgáló tanulmányok szerint az EDSS 3 pont már irreverzibilis axonkárosodásra utal. Ugyanakkor az EDSS 3-ról 6-ra romlás idejét nem befolyásolja, hogy a beteg mennyi idő alatt érte el az EDSS 3 pontot. Az első két év relapszusszáma, valamint az EDSS 3, illetve EDSS 6 pontig történő progresszió között összefüggés mutatható ki. Két év alatt egy relapszus esetén az EDSS 6 pontig eltelt idő 20 év, míg ugyanezen időszak alatt öt, vagy több relapszus esetén ez mindössze hét év (**1. táblázat**)<sup>2</sup>.

## Terápia

A sclerosis multiplexben nem áll rendelkezésünkre oki terápia. A betegség patomechanizmusa alapján az ideális terápia kettős támadáspontú. Egyrészt a gyulladás csökkentése, másrészt a neuroprotekciónak hozhat a betegek számára megfelelő állapotstabilizálást. A napjainkban alkalmazott gyógyszereknek a neuroprotekciónak befolyásoló hatására csak közvetett bizonyítékok vannak.

A relapszus-remisszió kórformájú betegeknél a terápia célja a stabil, tünetmentes állapot meghosszabbítása, az újabb relapszus kialakulásának késleltetése vagy elkerülése.

**1. táblázat.** A relapszusszám változása és az EDSS-érték

Relapszusszám az első két évben	EDSS 3	EDSS 6
Egy	13 év	20 év
Kettő	8 év	17 év
Három	9 év	18 év
Négy	8 év	14 év
Öt vagy több	3 év	7 év

## IMMUNOMODULÁLÓ GYÓGYSZEREK

Jelenleg hat gyógyszer áll rendelkezésünkre a betegség aktivitásának csökkentésére.

Az első vonalban alkalmazott interferon- $\beta$ -1a-val és - $\beta$ -1b-vel, valamint glatiramer-acetáttal közel 20 év klinikai tapasztalata gyűlt össze. Az interferonok hosszú távú alkalmazása nemcsak a progresszi-

ót lassítja, hanem csökkenti a halálozási rátát is: IFN- $\beta$ -1b-vel kezelt betegek 16 éves követése során a mortalitási ráta 5–8% volt, míg ugyanez az arány a placebocsoportban meghaladta a 18%-ot<sup>3</sup>. IFN- $\beta$ -1b-kezelés hatására jelentősen javult a betegek életminősége<sup>4</sup>. Hasonló eredményeket kaptak a glatiramer-acetát (GA) hosszú távú követésével kapcsolatban is. Tíz-tizenöt év kezelés után is csak minimális kimutatható progresszió fordult elő GA-val kezelt betegek között. A gyógyszer alkalmazása mellett nem volt kimutatható antitesttermelés és ismert gyógyszer-interakció, ami a GA kedvező alkalmazhatóságát bizonyítja<sup>5</sup>. A GA-kezelés hatására betegek szintén stabilabbnak ítélték meg állapotukat<sup>6</sup>.

Az interferon- $\beta$ -1b hosszú távú hatásai saját vizsgálatunk alapján is kedvezőnek bizonyultak<sup>7</sup>. Összesen 36 beteg kapta a szert 1996 és 2002 között. Ezen hat év kezelés alatt a relapsusráta 80%-kal csökkent és a terápia lassította az SM progresszióját. A vizsgálat alatt ugyan szignifikánsan emelkedett az EDSS-pontszám értéke (kiindulási érték:  $1,77 \pm 1,19$ ; hat év kezelés után:  $2,21 \pm 1,48$ ), de ez az érték jelentősen alacsonyabb volt, mint ami 10-15 év természetes kórlefolyás során várható lenne<sup>7</sup>.

Az első vonalbeli szerek mellékhatásprofilja kedvező, ugyanakkor a relapsusráta-csökkentő hatásuk placebóval szemben körülbelül 30-35%<sup>8-11</sup>.

Az első vonalbeli gyógyszerek a betegek közel 2/3-ában csaknem teljesen lecsökkentik az SM aktivitását, míg a maradék 1/3-ának áttörő betegsége van. Ennek több oka lehet: egyrészt nem megfelelő beteg-együttműködés (compliance), másrészt neutralizáló antitestek keletkeznek az adott gyógyszer ellen. Áttörő betegséget okozhat még az SM magas aktivitása is. Ebben az esetben az első vonalbeli szerek csökkentik ugyan a relapsusrátát, de nem tudják felfüggeszteni a progressziót. A betegség aktivitása a terápia ellenére nem csökken, ismételt relapszusok, EDSS-ben bekövetkezett progresszió, MRI-vel kimutatható új és gadolíniumhalmozó laesiók megjelenése bizonyítja terápia mellett a betegség aktivitását<sup>12</sup>.

Áttörő betegség esetén indokolt a második vonalbeli terápiákra váltás. A második vonalban alkalmazott natalizumab és fingolimod hatásere ssége megközelítően duplája az első vonalban használt szereknek, mellékhatásprofiljuk azonban kedvezőtlenebb<sup>13, 14</sup>.

### Natalizumab

A natalizumab a humán  $\alpha_4\beta_1$ -integrin  $\alpha_4$ -alegységéhez kapcsolódik, így gátolja annak működését. Az

$\alpha_4\beta_1$ -integrin sejtfelszíni receptor, mely az adhéziónak molekulák csoportjába tartozik. Nagymértékben találhatóak a lymphocyták felszínén (neutrophilek felszínén nincsenek). A molekula az erek (többek között az agyi erek) endothelsejtjein gyulladásos citokinek, mediátorok hatására expresszálandó vascularis sejtadhéziós molekula 1-gyel (VCAM-1) kapcsolódik össze, és a kettő interakciója következtében a lymphocyták átvándorolnak a vér-agy gáton. E mechanizmus következménye a gyulladásos sejtek felszaporodása az agyi parenchymában a gyulladás helyén, melynek következtében demyelinisatio, axonkárosodás, végső soron plakkképződés figyelhető meg. Az  $\alpha_4\beta_1$ -integrinhez kötődhetnek még további ligandok, mint például fibronectinek és/vagy oszteopontinok. E ligandokkal való kapcsolódás módosíthatja a fehérvérsejtek érését, aktivációját, mely következtében a lymphocyták könnyebben hozzáférnek a központi idegrendszerben a parenchymához. A natalizumab szelektíven kötődik az integrin  $\alpha_4$ -régiójához, gátolja a VCAM-1-hez történő adhéziónak, megakadályozza a lymphocyták parenchymába történő vándorlását – ez által csökken a gyulladásos válasz, csökken az SM-laesiók kialakulásának, növekedésének kockázata<sup>13</sup>.

A natalizumab 68%-kal csökkenti a relapsusrátát, 83%-kal kevesebb az újonnan megjelenő laesiók száma MR-felvételen, továbbá 92%-kal kevesebb volt az összes laesiók száma a natalizumabbal kezelt csoportban, mint a placebocsoportban<sup>13, 15</sup>. A terápia hatásosságát jelzi a betegek EDSS-pontszámának javulása ( $\geq 1,0$  pont csökkenés). Ez a javulás korrelál az életminőségben bekövetkezett javulással is<sup>16</sup>. Kétéves periódusban a szer csökkenti a betegség aktivitását mind klinikai, mind radiológiai (MRI-követés) szempontból<sup>17</sup>.

Bár a natalizumab kétszer hatékonyabb SM-specifikus terápia, mint az első vonalbeli szerek, de hasonló hosszú távú, nagy beteganyagra vonatkozó hatásait, mellékhatásait leíró tanulmányok, mint az első vonalbeli terápiák esetén, még nem ismertek.

Placebokontrollos vizsgálatában<sup>13</sup> a következő mellékhatások fordultak elő: fejfájás, fáradtság és hányinger. Ezek a tünetek leginkább az 1–7. infúzió között jelentkeztek, a gyógyszer beadását követően spontán vagy tüneti terápiára szűntek, nem tették szükségessé a kezelés felfüggesztését<sup>18</sup>. Túlérzékenységi reakció a betegek 4%-ánál, anafilaxiás, illetve anafilaktoid reakció a terápiában részesülő egyének <1%-ánál fordult elő<sup>13</sup>. Túlérzékenység az infúzió megkezdése után, illetve a terápiát követő első órában lépett fel. Terápia felfüggesztése és későbbi újraindítása esetén fokozódik a hyperszenzitivitási reakció esélye. Herpesz (HSV) -infekció-

**2. táblázat.** A PML előfordulásának esélye a három fő kockázati tényező tükrében

	Negatív	JCV-ellenes ellenanyagstátus	
		Megelőző immunszuppresszív kezelés nem volt	Megelőző immunszuppresszív kezelés volt
Natalizumabkezelés	1:14 286	1:1667	1:556
≤24 hó	0,07/1000 beteg	0,6/1000 beteg	1,8/1000 beteg
Natalizumabkezelés	1:14 286	1:192	1:94
≥24 hó	0,07/1000 beteg	5,2/1000 beteg	10,6/1000 beteg

kat is leírtak: egy fatális és egy nonfatális HSV-encephalitis és egy nonfatális herpes meningitis-et található az irodalomban<sup>18</sup>.

#### *Progresszív multifokális leukoencephalopathia*

Hatékonyasága ellenére a natalizumabot második vonalbeli szerként alkalmazzák, mert súlyos mellékhatásként progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) alakulhat ki. Ezt a kórképet egy opportunistákórokozó, a polyomavírusok családjába tartozó John Cunningham-vírus (JCV) okozza. A vírus első fertőzést követően a vesékben és a nyirokszervekben perzisztál, majd a reaktivációt követően a véráram útján jut el az agyba és ott okoz PML-t<sup>19</sup>. Ez a betegség a központi idegrendszer súlyos fokú demyelinisációjával jár, mivel a JCV megfertőzi és elpusztítja az ép oligodendroglákat, amelyek a myelinhüvely fenntartásáért felelősek.

A PML az immunhiányos állapot sajátja, leírták már HIV-betegekben és szervtranszplantáció átesetteknél is<sup>20, 21</sup>. Amerikai és angol felmérés alapján nem volt olyan PML, ahol a beteg ne kapott volna valamilyen immunszuppresszív szert, vagy ne lett volna immunszuppresszált állapotban<sup>22</sup>.

A lakosság 58%-ában mutatható ki a JCV-pozitivitás<sup>23</sup>, férfi SM-betegek 64%-a, a nők 53%-a bizonyult szeropozitívnak<sup>24</sup>.

A natalizumab törzskönyvezésekor a PML kockázata 1:1000 volt, azonban ekkor még nem állt rendelkezésre megbízható szűrő módszer a JC-vírus kimutatására. Napjainkban második generációs assaytechnikát (kétlépéses ELISA) alkalmazunk a JC-vírussal való fertőzöttség detektálására<sup>25</sup>, melynek specificitása 100% (keresztreakciót nem ad egyéb polyomavírusokkal). A módszer validálása során az összes olyan mintából kimutatták az anti-JCV antitestet (100%), ahol a betegeknél később PML-t diagnosztizáltak. Ez az arány jelentősen magasabb volt a vártnál. Az eredményeket összefoglalva, az új, kétlépéses ELISA módszer hatékony a JCV-státus megállapítására, a PML kockázatának becslésére.

Ezen assay szenzitivitása 97,5%-os, a fennmaradó eseteket az álnegatív minták adják<sup>25</sup>. Ezért a napi gyakorlatban minden JCV-ellenes antitestre negatív beteget félénként újra kell szűrni a szerokonverzió kockázata miatt<sup>26</sup>. Jelenleg is folynak kutatások egy új, érzékenyebb szűrő módszer irányába, hogy az álnegatív esetek számát nullára csökkentsék.

A natalizumab terápiás alkalmazása mellett fontos kérdés: hogyan értékeljük, ha a beteg JCV-pozitív? Ismert, hogy a PML három legnagyobb kockázati tényezője a JCV-státus, a natalizumabterápia hossza (két év után nagyobb kockázat) és a terápiát megelőző immunszuppresszív (például mitoxantron-, ciklofoszfamid-) kezelés<sup>27</sup>. Ha a terápia ideje kevesebb, mint 24 hónap, a kockázat 1:1667 akkor, ha a beteg nem részesült natalizumabkezelés előtt immunszuppresszív terápiában. Ez a szám 1:556-ra módosul, ha a beteg például mitoxantront kapott a natalizumabterápia elindítása előtt. Két év natalizumabterápia után immunszuppresszív kezelésben nem részesülő betegek körében a PML kialakulásának kockázata 1:192, míg megelőző immunszuppresszív kezelés esetén jelentősen nő a kockázat: 1:94. Abban az esetben, ha a beteg JCV-negatív, a natalizumabterápia hossza és az esetleges megelőző immunszuppresszív kezelés nem befolyásolják a PML kockázatát, az esély 1:14 286<sup>28</sup> (**2. táblázat**).

Ugyanakkor, natalizumabterápia felfüggesztése után (hiába csökken a PML kialakulásának kockázata) a betegség a természetes lefolyására jellemző relapszusrátá alapján progrediál a továbbiakban. A betegség aktivitása visszatér, a betegeknek újabb relapszusai lesznek<sup>29</sup>. Ezeket a tapasztalatokat abban az esetben is leírták, amikor a betegeket fingolimodra állították át<sup>30</sup>. Megfigyelhető azonban, hogy a natalizumabterápia felfüggesztése után a relapszusrátá nem emelkedik a kezelés előtti ráta fölé<sup>31</sup>.

Legújabb tanulmányok szerint a betegek 69%-a azért hagyja abba a natalizumabterápiát, mert félnek a PML kialakulásától<sup>30</sup>.

Olaszországban a natalizumabterápia leállításá

### 3. táblázat. A PML és az SM-relapszus elkülönítése

	SM-relapszus	PML
Kezdet	hirtelen kezdet	szubakut kezdet
Kifejlődés	órák, napok alatt	hetek alatt
Lefolyás	kezelés nélkül is bekövetkezhet spontán remisszió	progresszív – komatózus állapot; kezelés nélkül letális kimenet
Tünetek	izomspazmusok, érzészavarok, látótérkiesés, visuscsökkenés, élénk reflexek, törzsataxia, végtag- és izomgyengeség, fájdalom, nystagmus, szédülés, vizeletürítési zavar	afázia, viselkedési zavarok, diplopia, neuropszichológiai elváltozások, érzészavar, hemiparesis, epilepsziás roham

után, havi rendszerességgel szteroidokkal kezelték a betegeket, teoretikusan megelőzendő a relapszusokat. Ez az elképzelés nem váltotta be a hozzá fűzött reményeket<sup>32</sup>. Jelenleg nincs olyan bizonyíték, amely ilyen esetben útmutatót adna a lehetséges, választható terápiákról.

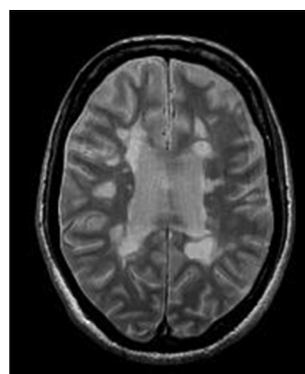
A natalizumab placebokontrollos vizsgálatában a gyógyszer 0,26-ra csökkentette az éves relapszus-rátát. A vizsgálat végén 126 beteg esett át legalább egy relapszuson két év alatt [627 beteg kapott a vizsgálat alatt natalizumabot, 501 (80%) beteg relapszusmentes volt]<sup>13</sup>. Mivel a betegek 20%-ánál fordult elő relapszus, natalizumabterápia alatt fontos a neurológiai tünetek pontos és gyors felmérése, a betegek figyelmes kivizsgálása. Egy-egy állapotrosszabbodás hátterében ugyanis PML vagy egyéb opportunist fertőzés állhat!

A megkülönböztetéshez fontos ismerni a relapszusok, illetve a PML tünetei közötti különbségeket. A relapszusok hirtelen kezdődnek, kifejlődésük órák-napok alatt végbemegy, ezt követően kezelés nélkül is kialakul a spontán remisszió. Szteroidterápia hatására 1-2 hét alatt a beteg remisszióba kerül (3. táblázat).

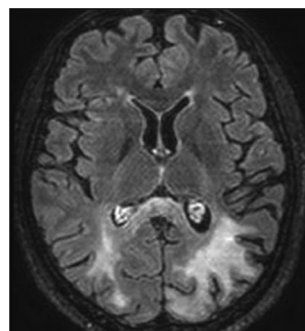
A PML szubakut formában indul, hetek alatt alakul ki, lefolyása progresszív. Tünetei a következők lehetnek: afázia, viselkedési és neuropszichológiai elváltozások, retrochiasmalis vizuális deficit, hemiparesis, epilepsziás roham. Leírtak általános izomgyengeséget, zsibbadást, égő fájdalmat kezdeti tünetként<sup>33</sup> (3. táblázat).

PML-gyanú a beteg fizikai státusában bekövetkező változás alapján merül fel. A betegség és SM-relapszus elkülönítésében segíthet az MR-vizsgálat. Jellegzetes eltérések láthatóak a felvételeken, melyek a PML korai diagnózisát is segítik. 2012-ben Yousry és munkatársai a következőkben definiálták a PML-es laesiók MR-megjelenését<sup>34</sup>: a kéreg alatt helyezkednek el (az esetek 100%-ában), a szürkeállomány felé élesen elhatárolódnak, míg a fehérállomány felé a laesio határa nem egyértelmű. T2-felvételen hiperintenzitás látszik, míg T1-súlyo-

**1. ábra.** SM-laesiók – dr. Vörös Erika anyagából (SZTE, ÁOK, Szent-Györgyi Albert Klinikai Központ, Radiológiai Klinika)



**2. ábra.** PML-elváltozás – dr. Barsi Péter anyagából (PTE, Neuroradiológiai Klinika; SE, MR Kutatóközpont)



zott felvételeken az elváltozás általában hipointenzív. A laesiók általában nagy kiterjedésűek (>3 cm), sőt összefolyó területeket alkotnak.

Az 1. ábrán típusos SM-laesiók látszanak, a másik MR-felvétel egy PML-esetet ábrázol (2. ábra).

Ha a fizikai státus, illetve az MR-lelet alapján a PML biztosan kimondható, nem szükségesek további diagnosztikai lépések. Nem egyértelmű esetekben a diagnózist segítheti a JC-vírus DNS-kimutatása liquorból.

PML-gyanú esetén elsődleges lépés az immunrendszer helyreállítása. Mivel a natalizumab felezési ideje három hónap, siettetni kell a kiürülését a

szervezetből. Erre lehetséges módszer a plazmaferézis<sup>26, 35</sup> vagy az immunadszorpció lehet. Három egymást követő plazmaferézis (5–8 nap alatt) 70–80%-ra csökkentette a vérben kimutatható natalizumab mennyiségét. További plazmaferézis (5–10 napig) elvégzése esetén a vérben mérhető natalizumab szintje a terápiás alá csökken. A natalizumab abbahagyása és a plazmaferézis mellett a megadózisú szteroidkezelés<sup>36</sup> a jelenlegi terápiás ajánlás.

A túlélést javíthatja, ha az érintett beteg fiatal; ha a PML diagnózisa előtt az EDSS-érték alacsony volt; illetve a diagnózis mielőbbi felállítása. Minél kevesebb idő telik el az első tünetek megjelenésétől a terápia megkezdéséig, annál kedvezőbb a beteg életkilátása<sup>37</sup>.

PML-re adott terápia alatt az immunrendszer helyreállításának következményeként számos esetben leírták az immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindrómát (IRIS: Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome)<sup>38</sup>. Az IRIS neurológiai rosszabbodással jár, melyet a JCV által fertőzött agyszövet destrukciója és a szervezet erre adott immunválasza vált ki. MR-felvételen nő a gadolíniumhalmozó laesiók száma, kiterjedése. Agyoedema veszi körbe az elváltozást, ami a középvonali képleteket az ellenkező oldalra tolja, súlyos esetben herniatióig vezet<sup>39</sup>. A klinikai rosszabbodás helyi gyulladásos reakció eredménye, mivel oedema keletkezik az érintett parenchymában. Állapotrosszabbodást jelenthet: hemiparesis, ataxia, beszédzavar, diplopia, kognitív és viselkedési zavarok romlása – tulajdonképpen a PML kezdeti tüneteinek a rosszabbodása. Súlyos esetben a beteg kómába eshet, és fatális kimenetelű is lehet a szindróma.

IRIS alatt csökkenhet a liquorban mérhető JCV mennyisége, de a vér-agy gát sérülése, illetve a sérült sejtekből kiszabaduló vírus emelheti a mért koncentrációt.

Ez az immunrekonstrukciós szindróma gyakoribb natalizumabasszociált PML-esetekben, mint HIV-betegek esetén<sup>38</sup>. A kórképet szinte minden PML-betegnél leírták, akik megelőzően natalizumabkezelésben részesültek.

Az immunrekonstrukciót követő súlyos gyulladásos reakciót kezelni kell, hogy kivédjük az IRIS okozta károsodásokat. A kezelést és a beteg szoros monitorozását (MRI elvégzését is!) lehetőleg intenzív osztályon kell végezni az esetleges fatális kimenetel elkerülése miatt. Hosszan tartó megadózisú szteroidterápiát javasoltak intravénásan<sup>38, 40</sup>. Jelenleg nem áll rendelkezésre ennek mennyiségére és időtartamára vonatkozó A típusú bizonyíték. A napi gyakorlatban 4-5 napig 1000 mg metilprednizolont adunk, majd per os metilprednizolon 1 mg/ttkg adagban mindaddig, míg a beteg állapota

nem stabilizálódik. A PML-betegek klinikai követése mellett az MR-monitorizálás is szükséges.

2013. január 11-ig összesen 242 PML-esetet írtak le natalizumabterápián lévő SM-betegek körében világszerte<sup>18</sup>, az incidencia 2,13/1000 beteg<sup>26</sup>. Az érintettek 22%-a halt meg PML következtében<sup>18, 26</sup>.

Abban az esetben, ha a beteg már több mint 24 hónapja kapja a natalizumabterápiát, félévente kötelező MR-vizsgálatot végezni. Új relapszus, vagy bármilyen új gócba utaló jel esetén soron kívül kell MR-t készíteni, mert minden ilyen eset mögött PML lehetősége állhat.

Natalizumabterápia alatt a beteg fizikai státusának követése mellett kognitív tesztek is rendszeresen kell végezni, hogy az esetlegesen bekövetkező bármilyen változásokat azonnal regisztrálni, szükség esetén kezelni tudjuk. A **4. táblázat** foglalja össze a natalizumabkezeléssel kapcsolatosan elvégzendő vizsgálatokat és kiegészítő teszteket.

Magyarországon a betegek többsége natalizumabterápia előtt nem kap immunsuppresszív kezelést, így a JC-pozitív betegekre két év után az 1:192 kockázat vonatkozik. Ez azt jelenti, hogy 192 betegből egy betegnél alakulhat ki PML két év natalizumabkezelés után.

Ha egy SM-beteget natalizumabterápiára állítunk be, két év után mérlegelni kell a következőket. JCV-státustól és a terápiát megelőző betegségaktivitástól függően melyiknek nagyobb a kockázata: a betegnél PML alakul ki, vagy visszatér az SM aktivitása?

#### *Terápiás lehetőségek két év natalizumabkezelés után*

Két év natalizumabkezelés után a betegek 69%-a a PML kockázata miatt a terápia felfüggesztése mellett dönt<sup>30</sup>. Mivel a gyógyszer felezési ideje három hónap, ezen időszak alatt nincs lehetőség új immunmoduláló szer beállítására. A kimosási periódus alatt, illetve után megjelenő ismételt relapszusokra számítani kell, visszatér a betegség terápia előtti aktivitása.

Natalizumabkezelés után, ha letelt a három hónap, két lehetséges út közül választhatunk<sup>18</sup>. Egyrészt visszaállítjuk a beteget első generációs gyógyszerre. Ez a megoldás nem célravezető, mivel a natalizumabbal kezelt betegek korábban az első vonalbeli terápiájuk mellett betegségaktivitást mutattak. Másik lehetőség, hogy váltunk egy másik, második generációs szerre (fingolimod), mely szintén hatékonyabb terápia relapszus-remisszió kórformájú SM-betegek esetében, mint az első vonalbeli kezelés<sup>41</sup>. Egy legújabb, 2012-es vizsgá-

**4. táblázat.** Natalizumabkezelés mellett elvégzendő vizsgálatok és kiegészítő tesztek

	Terápia megkezdése előtt	Háromhavonta	Félévente	Évente
Fizikális vizsgálat	+	+		
EDSS-meghatározás	+	+		
Laboratórium	+	+		
Vírusszerológia – hepatitis, herpes	+			
JC-vírus-szűrés	+		+ *	+ *
Kognitív tesztek				
Digital Symbol Test	+		+	
PASAT	+		+	
9 hole peg	+		+	
25 láb és 500 m séta	+		+	
Mantou-próba	+			
MRI	+		+ **	+
MSQoL 54 (életminőség)***	+			+
FIS (fáradtság)***	+			+
BDI (depresszió)***	+			+

\*: JCV-negativitás esetén félévente meg kell ismételni a szűrést.

\*\*: Két év natalizumabterápia után JCV-pozitivitás esetén félévente, illetve minden állapotrosszabbodás gyanújakor soron kívül is kell MR-vizsgálatot végezni.

\*\*\*: A magyar regiszter része.

BDI: Beck Depression Inventory, depresszió felmérésére szolgáló teszt; FIS: Fatigue Impact Scale, fáradékonyság mérésére szolgáló teszt; MSQoL 54: Multiple Sclerosis Quality of Life-54 Instrument, SM-betegek életminőségét felmérő kérdőív; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test, kognitív funkció felmérésére szolgáló teszt

latban<sup>42</sup> kimutatták, hogy a fingolimodterápia bevezetése csökkenti a betegség reaktivációját a natalizumabterápia abbahagyása után. Azoknak a betegeknek, akik a natalizumabterápia felfüggesztése után 12 héten belül elkezdtek a fingolimodkezelést, a relapszusrátájuk 0,4-re csökkent, és azon betegeknél sem haladta meg a relapszusrátát az 1,0-et, akiket 12 héten túl, de még 24 héten belül állítottak be az orális terápiára<sup>42</sup>. A fingolimodkezelés, úgy tűnik, jelen ismereteink szerint nem hordozza magában a PML kialakulásának kockázatát. 2012. február 29-ig nem jelentettek PML-esetet olyan, fingolimoddal kezelt betegek körében, akik legalább két év terápiában részesültek<sup>43</sup>.

A natalizumabterápia két év utáni folytatása magában hordozza a PML veszélyét a betegek 0,5%-ában, ugyanakkor nem alakul ki a többi betegnél PML, és hatékony, a betegség aktivitását felfüggesztő terápiát kapnak.

#### *Natalizumabterápia a szegedi neurológiai klinikán*

A szegedi neurológiai klinika SM-szakambulanciáján 2009. július 14-e óta részesülhetnek a betegek natalizumabkezelésben. Az eltelt három és fél évben 52 betegnél indítottuk el ezt a terápiát, jelenleg 41 beteget kezelünk. Huszonhét beteg lépte túl az egy év kezelési időt, 16 beteg a két évet, kilenc beteg pedig több mint három éve kezelt. Ez utóbbi kilenc betegből csupán három esetben igazolódott

JCV-pozitivitás, hat beteg még mindig JCV-negatív.

A szakambulancián vezetett natalizumabregiszterben követjük nyomon a betegeinket, még azt a 11 beteget is, akik a terápiát már nem kapják. Kettő betegnél a 8., illetve a 15. infúziót követően relapszus jelentkezett, kontroll-MR-vizsgálat új, gadolíniumhalmozó laesiókat mutatott, natalizumabellenes antitest-pozitivitás igazolódott, ezért terápiás hatástalanság miatt a natalizumabot leállítottuk. Három hónap kimosási periódust követően fingolimodterápiára állítottuk be betegeinket, egyiküket már 16 hónapja kezeljük, ezen periódus alatt relapszus, progresszió nem jelentkezett, kontroll-MR-vizsgálat új MRI-laesiót, gadolíniumhalmozó laesiót nem mutatott. Két JCV-negatív betegnek mellékhatás miatt állítottuk le a kezelését, egyiküknél a 18. infúzió után súlyos víruspneumonia alakult ki, a másik beteg esetében a 29. infúziót követően súlyos anaemia miatt váltottunk terápiát. Egy betegünk esetében allergiás reakció miatt nem alkalmazzuk a natalizumabot. PML-es eset nem fordult elő betegeink körében.

A natalizumabkezelés leállítása után egy betegünknek, akinek víruspneumóniája volt, glatiramer-acetátát-, a többi betegnek fingolimodkezelést indítottunk, 3–6 hónap kimosási periódus után.

Öt betegünk döntött 24 hónap natalizumabkezelés után JCV-pozitivitás miatt a terápia leállítására mellett. Közülük egy a kimosási periódus alatt kór-

formát váltott, EDSS-pontszáma 5,5-ről 7 pontra romlott, így fingolimodkezelés indikáció hiányában nem volt lehetséges. Négy betegünk közül kettőnek a kimosási periódusa több mint 24 hét volt, nekik ezen időszak alatt relapszusuk jelentkezett. Két beteg esetében a kimosási periódus 12 hét volt, relapszus ezen időszak alatt nem volt.

Két nőbeteg esetében terhesség miatt függesztettük fel a kezelést a 21. és a 28. infúzió után. Mindkét beteg JCV-negatív. Egészséges gyermekük született, az egyik beteg kilenc hónap szoptatási időszak után kezdte újra a natalizumabterápiát. Sem a terhesség, sem a szoptatás alatt nem jelentkezett relapszus.

## Összefoglalás

Az SM RR kórformájában hat igazolt hatású gyógyszer áll rendelkezésünkre a betegség aktivitásának csökkentésére. Az első vonalbeli terápiák biztonságosak, a betegek 2/3-ában képesek leállítani a betegség aktivitását. A betegek 1/3-ának áttörő betegsége van, ami azt jelenti, hogy első vonalbeli immunmoduláns kezelés mellett is betegségük

aktív, állapotuk progrediál. Ilyen esetekben indokolt a terápiaváltás második vonalbeli készítményre.

A második vonalban két hatékony gyógyszer áll rendelkezésünkre, a natalizumab és a fingolimod, dupla olyan hatásereőséggel, mint az első vonalbeli terápiák, ugyanakkor mellékhatásprofiljuk kedvezőtlenebb.

A natalizumabkezelés legsúlyosabb mellékhatása a JC-vírus okozta PML, amely két év kezelés után JC-pozitív betegekben 1:192 gyakorisággal fordul elő. A PML-kockázat önmagában nem indokolja a natalizumabterápia felfüggesztését két év kezelés után, de szoros követés szükséges. Fél-évente kötelező az MR-vizsgálat, de állapotrosszabbodás, új klinikai tünet esetén soron kívül is el kell végezni.

A terápia nyújtotta előny és a PML-kockázat mérlegelése minden beteg esetén egyénre szabottan kell megtörténni, figyelembe véve a betegség aktivitását, a progresszió- és MRI-aktivitás mértékét a kezelés előtt.

*A projektet a HUSRB/1002/214/082 és a TÁMOP-4.2.2.A-11/1/KONV-2012-0052 támogatta.*

## IRODALOM

1. Bencsik K, Rajda C, Füvesi J, et al. The prevalence of multiple sclerosis, distribution of clinical forms of the disease and functional status of patients in Csongrad County, Hungary. *Eur Neurol* 2001;46:206-9.
2. Ebers GC. Natural history of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71 Suppl 2:ii16-19.
3. Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFNB-1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:907-12.
4. Rice GP, Oger J, Duquette P, et al. Treatment with interferon beta-1b improves quality of life in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 1999;26:276-82.
5. Johnson KP. Glatiramer acetate for treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2012;12:371-84.
6. Johnson KP, Due DL. Benefits of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9:205-214.
7. Bencsik K, Füvesi J, Friczka-Nagy Z, et al. Short communication: treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis 36 patients with IFN-beta 1b: results of a 6-year follow-up. *J Interferon Cytokine Res* 2006;26:96-100.
8. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995;45:1268-76.
9. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-94.
10. Paty DW, Li DKB, Duquette P, et al. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple-sclerosis. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:662-7.
11. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-61.
12. Rudick RA, Polman CH. Current approaches to the identification and management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2009;8:545-59.
13. Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
14. Kappos L, Antel J, Comi G, et al. Oral fingolimod (FTY720) for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;355:1124-40.
15. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, et al. The efficacy of natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol* 2009;256:405-15.
16. Phillips JT, Giovannoni G, Lublin FD, et al. Sustained improvement in Expanded Disability Status Scale as a new efficacy measure of neurological change in multiple sclerosis.



- sis: treatment effects with natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17:970-9.
17. Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8:254-60.
  18. Chataway J, Miller DH. Natalizumab therapy for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 2013;10:19-28.
  19. Gordon J, Gallia GL, Del Valle L, Amini S, Khalili K. Human polyomavirus JCV and expression of myelin genes. *J Neurovirol* 2000;6(Suppl 2):S92-7.
  20. Berger JR, Pall L, Lanska D, Whiteman M. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998;4:59-68.
  21. Mateen FJ, Muralidharan R, Carone M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Ann Neurol* 2011;70:305-22.
  22. Eng PM, Turnbull BR, Cook SF, et al. Characteristics and antecedents of progressive multifocal leukoencephalopathy in an insured population. *Neurology* 2006;67:884-6.
  23. Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis* 2009;199:837-46.
  24. Bozic C, Richman S, Plavina T, et al. Anti-John Cunningham virus antibody prevalence in multiple sclerosis patients: baseline results of STRATIFY-1. *Ann Neurol* 2011;70:742-50.
  25. Gorelik L, Lerner M, Bixler S, et al. Anti-JC virus antibodies: implications for PML risk stratification. *Ann Neurol* 2010;68:295-303.
  26. O'Connor PW. Natalizumab risk stratification: role of a two-step anti-JCV antibody assay. *Can J Neurol Sci* 2012;39:670-5.
  27. Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870-80.
  28. Gong-Si T, Richman S, Bloomgren G, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in multiple sclerosis patients: survival and functional outcome when asymptomatic at diagnosis. In AAN 65th Annual Meeting. San Diego, CA, USA; 2013. P04.271.
  29. Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011;68:186-91.
  30. Havla J, Tackenberg B, Hellwig K, et al. Fingolimod reduces recurrence of disease activity after natalizumab withdrawal in multiple sclerosis. *J Neurol* 2012;260:1382-7.
  31. O'Connor PW, Goodman A, Kappos L, et al. Disease activity return during natalizumab treatment interruption in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 2011;76:1858-65.
  32. Borriello G, Prosperini L, Mancinelli C, et al. Pulse monthly steroids during an elective interruption of natalizumab: a post-marketing study. *Eur J Neurol* 2012;19:783-7.
  33. Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2005;353:369-74.
  34. Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012;72:779-87.
  35. Linda H, von Heijne A, Major EO, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab monotherapy. *N Engl J Med* 2009;361:1081-7.
  36. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med* 2009;361:1075-80.
  37. Vermersch P, Kappos L, Gold R, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 2011;76:1697-704.
  38. Clifford DB, De Luca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol* 2010;9:438-46.
  39. Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol* 2010;9:425-37.
  40. Tan K, Roda R, Ostrow L, McArthur J, Nath A. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009;72:1458-64.
  41. Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010;362:387-401.
  42. Havla J, Tackenberg B, Hellwig K et al. Fingolimod reduces the risk of recurrence of disease activity during the first 12 months after natalizumab discontinuation in multiple sclerosis. In ECTRIMS. Lyon, France; 2012. Abstract Nr. 355.
  43. Francis G, Dahlke F, von Rosenstiel P, Sfikas N. Assessment of potential risk of PML with fingolimod in MS treated for at least 24 months. In AAN 64 Annual Meeting. New Orleans, LA, USA; 2012. P04.137.